

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Roclanda 50 mikrograma/ml + 200 mikrograma/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma latanoprost i 200 mikrograma netarsudila (u obliku netarsudilmesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 200 mikrograma benzalkonijevog klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina

Bistra, bezbojna otopina, pH 5 (približno).

Osmolalnost: 280 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Roclanda indiciran je za sniženje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) u odraslih bolesnika s primarnim glaukomom otvorenog kuta ili očnom hipertenzijom u kojih se monoterapijom prostaglandinom ili netarsudilom ne postiže dovoljno sniženje IOT-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Roclanda smije započeti isključivo oftalmolog ili zdravstveni radnik osposobljen u području oftalmologije.

Doziranje

Primjena u odraslih, uključujući starije osobe

Preporučena je doza jedna kap u oboljelo oko (oči), jednom dnevno, navečer. Bolesnici ne smiju ukapati više od jedne kapi u oboljelo oko (oči) na dan.

Ako se propusti primjena jedne doze, liječenje je potrebno nastaviti primjenom iduće doze sljedeću večer.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Roclanda u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za okularnu primjenu.

Podaci o mogućim interakcijama specifičnim za kombinaciju latanoprost + netarsudil navedeni su u dijelu 4.5. Ako se kombinaciju latanoprost + netarsudil namjerava primjenjivati istodobno s drugim oftalmološkim lijekovima za topikalnu primjenu, svaki lijek treba primijeniti s razmakom od najmanje pet (5) minuta. Zbog vazodilatacijskih svojstava netarsudila, druge kapi za oko treba primijeniti prije kombinacije latanoprost + netarsudil. Masti za oko treba primjenjivati posljednje.

Prije ukapavanja kombinacije latanoprost + netarsudil potrebno je ukloniti kontaktne leće, a može ih se vratiti 15 minuta nakon primjene (vidjeti dio 4.4).

Kao i kod svih kapi za oko, da bi se smanjila moguća sistemska apsorpcija, preporučuje se pritisnuti suznu vrećicu u medijalnom očnom kutu (punktalna okluzija) i držati pritisak jednu minutu. To treba učiniti odmah nakon primjene svake kapi.

Treba izbjegavati da vrh kapaljke dođe u dodir s okom, okolnim područjem, prstima ili bilo kojom drugom površinom kako bi se izbjegla kontaminacija otopine. Upotreba kontaminiranih otopina može za posljedicu imati ozbiljno oštećenje oka i kasniji gubitak vida.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pigmentacija šarenice

Latanoprost može postupno promijeniti boju očiju povećanjem količine smeđeg pigmenta u šarenici. Prije uvođenja liječenja, bolesnike treba upozoriti na mogućnost trajne promjene boje oka. Liječenje jednog oka može rezultirati trajnom heterokromijom.

Pokazalo se da povećana pigmentacija šarenice nema negativnih kliničkih posljedica, pa se liječenje lijekovima koji sadrže latanoprost može nastaviti bez obzira na pojavu pigmentacije šarenice. Međutim, bolesnike je potrebno redovito kontrolirati i ako klinička situacija zahtijeva, liječenje lijekovima koji sadrže latanoprost može se prekinuti.

Stanje herpetičnog keratitisa

Lijekove koji sadrže latanoprost treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s herpetičnim keratitisom u anamnezi, a izbjegavati u slučaju aktivnog keratitisa izazvanog herpes simpleksom te u bolesnika s anamnezom rekurentnog herpetičnog keratitisa posebice povezanog s analozima prostaglandina.

Rizik od razvoja makularnog edema

Slučajevi makularnog edema uz primjenu lijekova koji sadrže latanoprost zabilježeni su uglavnom u bolesnika s afakijom, u bolesnika s pseudoafakijom i oštećenjem stražnjeg dijela kapsule leće ili s lećom ugrađenom u prednju očnu sobicu ili u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema (kao što su dijabetička retinopatija i okluzija retinalne vene). Lijekove koji sadrže latanoprost treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s afakijom, u bolesnika s pseudoafakijom i oštećenjem stražnjeg dijela kapsule leće ili s lećom ugrađenom u prednju očnu sobicu ili u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema.

Rizik od razvoja iritisa/uveitisa

Lijekovi koji sadrže latanoprost mogu se primjenjivati, ali s oprezom, u bolesnika s poznatim predisponirajućim čimbenicima rizika za razvoj iritisa/uveitisa.

Egzacerbacija astme

Ograničeno je iskustvo s primjenom latanoprost u bolesnika s astmom, ali su neki slučajevi egzacerbacije astme i/ili dispneje zabilježeni nakon stavljanja lijeka u promet. Stoga, dok se ne stekne dovoljno iskustva s tom kombinacijom, astmatične je bolesnike potrebno liječiti uz oprez.

Promjena boje kože u periorbitalnom području

Pri liječenju lijekovima koji sadrže latanoprost opažena je promjena boje kože periorbitalnog područja, a najviše slučajeva zabilježeno je među japanskim bolesnicima. Dosadašnje iskustvo pokazuje da promjena boje kože u periorbitalnom području nije trajna, i u nekim se slučajevima povukla još tijekom nastavljenog liječenja latanoprostom.

Promjene na trepavicama

Liječenje lijekovima koji sadrže latanoprost može s vremenom dovesti do promjene na trepavicama i velus dlačicama liječenog oka i okolnog područja, a promjene uključuju povećanje duljine, debljine, pigmentacije, broja trepavica ili dlačica i rast trepavica u krivom smjeru. Promjene na trepavicama povlače se s prekidom liječenja.

Retikularni edem epitela rožnice

Retikularni edem epitela rožnice (engl. *reticular epithelial corneal oedema*, RECE) zabilježen je nakon primjene lijeka koji sadrže netarsudil, osobito u bolesnika s već postojećim edemom rožnice ili prethodnim kirurškim zahvatom na oku. RECE se obično povlači nakon prestanka primjene lijeka koji sadrži netarsudil. Bolesnike je potrebno uputiti da obavijeste svog liječnika ako im se smanji vid ili javi bol u oku tijekom primjene lijeka Roclanda.

Sadržaj benzalkonijevog klorida

Ovaj lijek sadrži benzalkonijev klorid.

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, može utjecati na suzni film i površinu rožnice i poznato je da može promijeniti boju mekih kontaktnih leća. Potrebno ga je primjenjivati s oprezom u bolesnika sa suhim okom i bolesnika u kojih rožnica može biti ugrožena. U slučaju dugotrajne primjene bolesnike je potrebno nadzirati.

Djelotvornost lijeka Roclanda nije ispitivana u razdoblju duljem od 12 mjeseci.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja interakcija pokazala su da može doći do taloženja kada se kapi za oko koje sadrže tiomersal miješaju s kombinacijom latanoprost + netarsudil. Druge kapi za oko treba primijeniti s razmakom od najmanje pet minuta (vidjeti dio 4.2).

In vitro ispitivanja pokazala su da netarsudil ima potencijal za inhibiciju izoenzima CYP450 u rožnici, ali dosad nisu zabilježeni klinički dokazi lokalnih farmakokinetičkih interakcija.

Zabilježena su paradoksalna povišenja IOT-a nakon istodobne primjene dvaju analoga prostaglandina u oko. Stoga se ne preporučuje primjena dvaju ili više prostaglandina, njihovih analoga ili derivata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni kombinacije latanoprost + netarsudil u trudnica ograničeni.

Ne očekuju se učinci tijekom trudnoće, budući da je sistemska izloženost netarsudilu zanemariva (vidjeti dio 5.2). Ispitivanja intravenski primijenjenog netarsudila na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju kod klinički relevantne izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Latanoprost ima potencijalno štetne farmakološke učinke tijekom trudnoće i/ili na fetus/novorođenče (vidjeti dio 5.3).

Stoga se kombinacija latanoprost + netarsudil ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se netarsudil ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Međutim, iako se ne očekuju učinci na dojeno novorođenče/dojenče jer se očekuje da će sistemska izloženost dojilje netarsudilu biti zanemariva, o tome nema dostupnih relevantnih kliničkih podataka (vidjeti dio 5.2). Latanoprost i njegovi metaboliti mogu prelaziti u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Roclanda uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima netarsudila na mušku ili žensku plodnost. Međutim, ne očekuju se nikakvi učinci s obzirom na to da je sistemska izloženost netarsudilu zanemariva (vidjeti dio 5.2). U ispitivanjima na životinjama nije ustanovljeno da latanoprost utječe na plodnost u mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Roclanda zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ako dođe do prolaznog zamućenja vida pri ukapavanju kapi u oko, bolesnik mora pričekati da mu vid ponovno postane bistar prije upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Hiperemija konjunktive najčešće je opažena nuspojava povezana s očima i zabilježena je u 46% bolesnika. Druge zabilježene nuspojave povezane s očima bile su: bol na mjestu ukapavanja (14%) *cornea verticillata* (12%) i pruritus oka (7%). Većina nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima s lijekom Roclanda bile su povezane s očima, blage do umjerene težine. Na temelju kliničkih ispitivanja, hiperemija konjunktive koja je zabilježena u približno 46% bolesnika dovela je do prekida liječenja u 4,9% bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku zabilježene su uz primjenu kombinacije latanoprost + netarsudil pri doziranju jednom dnevno, tijekom kliničkih ispitivanja i tijekom nadzora nakon stavljanja u promet latanoprost i netarsudila kao pojedinačnih komponenti. Nuspojave su prikazane prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	rijetko	herpetični keratitis ²
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	manje često	glavobolja nevoljne kontrakcije mišića omaglica ispad vidnog polja ³
Poremećaji oka	vrlo često	hiperemija konjunktive ¹ <i>cornea verticillata</i> ¹ bol na mjestu ukapavanja hiperpigmentacija šarenice ² promjene na trepavicama i velus dlačicama vjeđe (povećanje duljine, debljine, pigmentacije i broja trepavica) ²
	često	konjunktivalno krvarenje zamućen vid pojačano suženje eritem vjeđe svrbež oka iritacija oka smanjena oštrina vida edem vjeđe punktiformni keratitis poremećaj rožnice edem konjunktive alergijski konjunktivitis bol oka suhoća oka osjećaj prisutnosti stranog tijela u oku stvaranje krmelja na rubu vjeđa blefaritis eritem na mjestu ukapavanja osjećaj nelagode na mjestu ukapavanja prisutnost bojenja rožnice vitalnom bojom
	manje često	svrbež vjeđe poremećaj konjunktive zamućenje rožnice iscjedak iz oka depoziti u rožnici konjunktivitis stečena dakriostenoza upala oka parestezija oka konjunktivalni folikuli oticanje oka disfunkcija Meibomovih žlijezda pigmentacija rožnice diplopija nezarazni konjunktivitis neuobičajeni osjećaj u oku keratitis poremećaji refrakcije proteinska eksudacija u prednjoj očnoj sobici (engl. <i>flare</i>), iritacija konjunktive povećan intraokularni tlak osip vjeđe suha koža vjeđa rast trepavica poremećaj suženja

		iritis oštećenje vida distrofija rožnice suhoća na mjestu ukapavanja svrbež na mjestu ukapavanja reakcija na mjestu ukapavanja komplikacije oka povezane s istrošenošću uređaja za primjenu parestezija na mjestu ukapavanja makularni edem uključujući cistoidni makularni edem ² uveitis ² hiperemija oka dijabetička retinopatija ³ alergija oka ³ nelagoda u oku poremećaj vjeđa ³ ektropij ³ opaciteti leće ³ astenopija ³ episklernalna hiperemija ³ aureole oko izvora svjetlosti ³ upala prednje očne sobice ³ sljepoća ³ konjunktivohalaza ekcem vjeđa ³ glaukom ³ adhezije šarenice ³ izbočena šarenica (bomba šarenice) ³ očna hipertenzija ³ iritacija na mjestu ukapavanja ³ staklaste oči ³ edem na mjestu ukapavanja ³ obojenost konjunktive ³ povećan omjer ekskavacije/papile vidnog živca ³ madaroza ³ pigmentacija vjeđa poremećaj oka krvarenje mrežnice fotofobija
	rijetko	edem rožnice ² erozija rožnice ² edem periorbitalnog područja ² trihijaza ² distihijaza ² cista na šarenici ² lokalizirana kožna reakcija na vjeđama ² tamnjenje palpebralne kože vjeđa ² pseudopemfigoid konjunktive ²
	vrlo rijetko	promjene na periorbitalnom području i vjeđi koje dovode do produbljivanja sulkusa vjeđe ²
	nepoznato	retikularni edem epitela rožnice ³
Srčani poremećaji	manje često	angina pectoris ² palpitacije ²
	vrlo rijetko	nestabilna angina pectoris ²
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	epistaksa kongestija nosa osjećaj nelagode u nosu ³ bol u nosu ³ astma ² dispneja ²

	rijetko	egzacerbacija astme ²
Poremećaji probavnog sustava	manje često	mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	kontaktni dermatitis
	manje često	lihenifikacija suha koža eritem poremećaj kože alergijski dermatitis ³ petehije ekcem
	rijetko	pruritus ²
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	bol u čeljusti mialgija ² artralgijska ² polihondritis ³ mišićna slabost Sjögrenov sindrom
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	bol u prsištu ²
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	ekskorijacija ³

¹ Vidjeti *Opis odabranih nuspojava* za više pojedinosti.

² Dodatne nuspojave zabilježene uz primjenu latanoprost kao monoterapije.

³ Dodatne nuspojave zabilježene uz primjenu netarsudila kao monoterapije.

Opis odabranih nuspojava

Hiperemija konjunktive

Hiperemija konjunktive bila je najčešće prijavljena nuspojava povezana s liječenjem kombinacijom latanoprost + netarsudil u kliničkim ispitivanjima, a pripisuje se vazodilatacijskom učinku lijekova iz klase inhibitora Rho kinaze. Hiperemija konjunktive bila je obično blažeg oblika i pojavljivala se sporadično. Međutim, postojao je i relativno mali udio ispitanika s umjerenom ili teškom hiperemijom koji su prekinuli liječenje zbog ove nuspojave (5,0% u kliničkom ispitivanju faze 3).

Vrtložasta keratopatija

Vrtložasta keratopatija (*cornea verticillata*) pojavila se u otprilike 13% bolesnika u kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3. Vrtložasta keratopatija opažena u bolesnika liječenih kombinacijom latanoprost + netarsudil prvi je put primijećena nakon 4 tjedna svakodnevne primjene. Reakcija nije dovela ni do kakvih primjetnih funkcionalnih promjena vida u bolesnika. U većini se slučajeva vrtložasta keratopatija povukla nakon prestanka liječenja. Incidencija pojave vrtložaste keratopatije bila je veća u određenih subpopulacija: osobe starije dobi (≥ 65 godina) naspram onih koje nisu starije dobi (18,8% naspram 11,5%); muškarci naspram žena (18,8% naspram 13,0%) te osobe bijele rase naspram pripadnika drugih rasa (21,7% naspram 2,5%).

Pigmentacija šarenice

Roclanda sadrži latanoprost koji je analog prostaglandina F2 α . Većina nuspojava povezanih s latanoprostom odnosi se na oči. U 5-godišnjem ispitivanju sigurnosti primjene latanoprost, 33% bolesnika razvilo je pigmentaciju šarenice (vidjeti dio 4.4).

Ta promjena boje oka većinom je zabilježena u bolesnika s mješavinom boja u šarenici, tj. plave i smeđe, sive i smeđe, žute i smeđe te zelene i smeđe. U ispitivanjima s latanoprostom, promjena boje obično je počela unutar prvih 8 mjeseci liječenja, rijetko tijekom druge ili treće godine, a nakon četvrte godine liječenja nije zabilježena. Brzina progresije pigmentacije šarenice s vremenom se smanjuje, a stabilna je pet godina. Postojanje pojačane pigmentacije nakon pet godina nije ispitivano. Promjena boje šarenice u većini je slučajeva neznatna i često se klinički ne opaža. Incidencija promjene boje u bolesnika s mješovitom bojom šarenica iznosila je od 7% do 85%, a najveća je incidencija zabilježena u bolesnika sa žuto-smeđim šarenicama. U bolesnika s homogeno plavim očima nisu opažene promjene, a u bolesnika s homogeno sivim, zelenim ili smeđim očima promjena je rijetko ustanovljena.

Do promjene boje dolazi zbog povećanog sadržaja melanina u stromalnim melanocitima šarenice, a ne zbog povećanog broja melanocita. Obično se smeđa pigmentacija koncentrično širi od zjenice prema periferiji zahvaćenog oka, ali time cijela šarenica ili njezini dijelovi mogu postati smečkastiji. Nakon prekida liječenja nije opažen daljnji porast smeđeg pigmenta u šarenici. U dosadašnjim ispitivanjima ova promjena nije bila povezana s nekim simptomom ili patološkim promjenama.

Liječenje nije utjecalo na nevuse ili pjege u šarenici. U kliničkim ispitivanjima nije zabilježeno nakupljanje pigmenta u trabekularnoj mreži ili drugim dijelovima prednje očne sobice.

Druge posebne populacije

Stariji

Uz izuzetak vrtložaste keratopatije (vidjeti u prethodnom tekstu), u osoba u dobi < 65 godina ili ≥ 65 godina nisu ustanovljene razlike u profilu sigurnosti za latanoprost + netarsudil.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nakon topikalne okularne primjene sistemska izloženost netarsudilu kao komponente kombinacije latanoprost + netarsudil pokazala se zanemarivom.

U slučaju predoziranja latanoprostom, učinci na oko osim iritacije i hiperemije konjunktive nisu poznati.

Ako se latanoprost nehotice proguta, korisni su sljedeći podaci: jedna bočica sadrži 125 mikrograma latanoprost. Više od 90% metabolizira se tijekom prvog prolaska kroz jetru. Intravenska infuzija od 3 µg/kg zdravim ispitanicima nije izazvala simptome, ali je doza od 5,5 µg/kg do 10 µg/kg uzrokovala mučninu, bol u abdomenu, omaglicu, umor, navale crvenila i znojenje. Latanoprost kao intravenska infuzija primijenjen je majmunima u dozama od 500 µg/kg bez značajnih učinaka na kardiovaskularni sustav.

Intravenska primjena latanoprost bila je u majmuna povezana s prolaznom bronhokonstrikcijom. Međutim, u bolesnika s umjerenom bronhalnom astmom, latanoprost topikalno primijenjen u oči u dozi sedam puta većoj od kliničke doze nije izazvao bronhokonstrikciju.

Ako dođe do topikalnog predoziranja kombinacijom latanoprost + netarsudil, oko/oči se može isprati tekućom vodom. Liječenje predoziranja obuhvaća potpurnu i simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: oftalmološki lijekovi, pripravci protiv glaukoma i miotici, ATK oznaka: S01EE51

Mehanizam djelovanja

Roclanda sadrži dvije djelatne tvari: latanoprost i netarsudil. Te dvije komponente snižavaju intraokularni tlak povećavajući otjecanje očne vodice. Iako time što omogućavaju bolje otjecanje očne

vodice i latanoprost i netarsudil snižavaju intraokularni tlak (IOT), njihovi su mehanizmi djelovanja različiti.

Ispitivanja provedena u životinja i ljudi upućuju na to da je za netarsudil, inhibitor Rho kinaze, glavni mehanizam djelovanja povećano trabekularno otjecanje. Ta ispitivanja također pokazuju da netarsudil snižava intraokularni tlak smanjivanjem episkleralnog venskog tlaka.

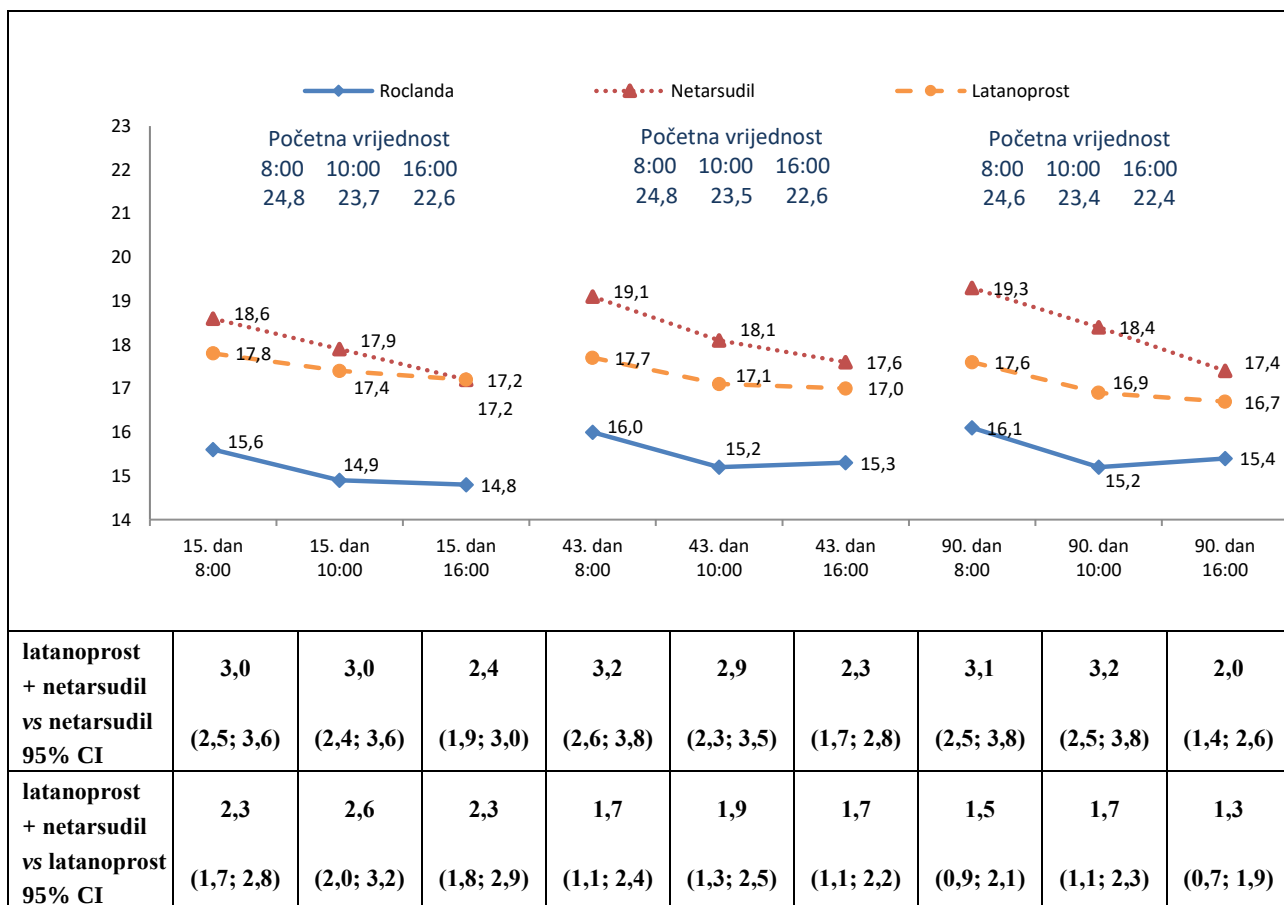
Ispitivanja provedena u životinja i čovjeka pokazuju da je glavni mehanizam djelovanja latanoprost, analoga prostaglandina F2 α , povećano uveoskleralno otjecanje, iako je u čovjeka zabilježeno i određeno povećanje u dinamici otjecanja (smanjenje otpora pri otjecanju).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Lijek Roclanda procijenjen je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična klinička ispitivanja faze 3 provedena u 1686 bolesnika s glaukomom otvorenog kuta i očnom hipertenzijom. U ispitivanja 301 i 302 bili su uključeni ispitanici s intraokularnim tlakom < 36 mmHg, a uspoređivalo se sniženje intraokularnog tlaka postignuto primjenom kombinacije latanoprost + netarsudil jednom dnevno i pojedinačnom primjenom netarsudila 0,02% jednom dnevno i latanoprost 0,005% jednom dnevno. Liječenje je trajalo 12 mjeseci u ispitivanju 301 i 3 mjeseca u ispitivanju 302. Medijan dobi sudionika u ispitivanju iznosio je 66 godina (raspon od 18 do 99 godina). U ispitivanju 303 procijenjena je djelotvornost kombinacije latanoprost + netarsudil u odnosu na Ganfort® (bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%) u snižavanju očnog tlaka. Trajanje liječenja bilo je 6 mjeseci.

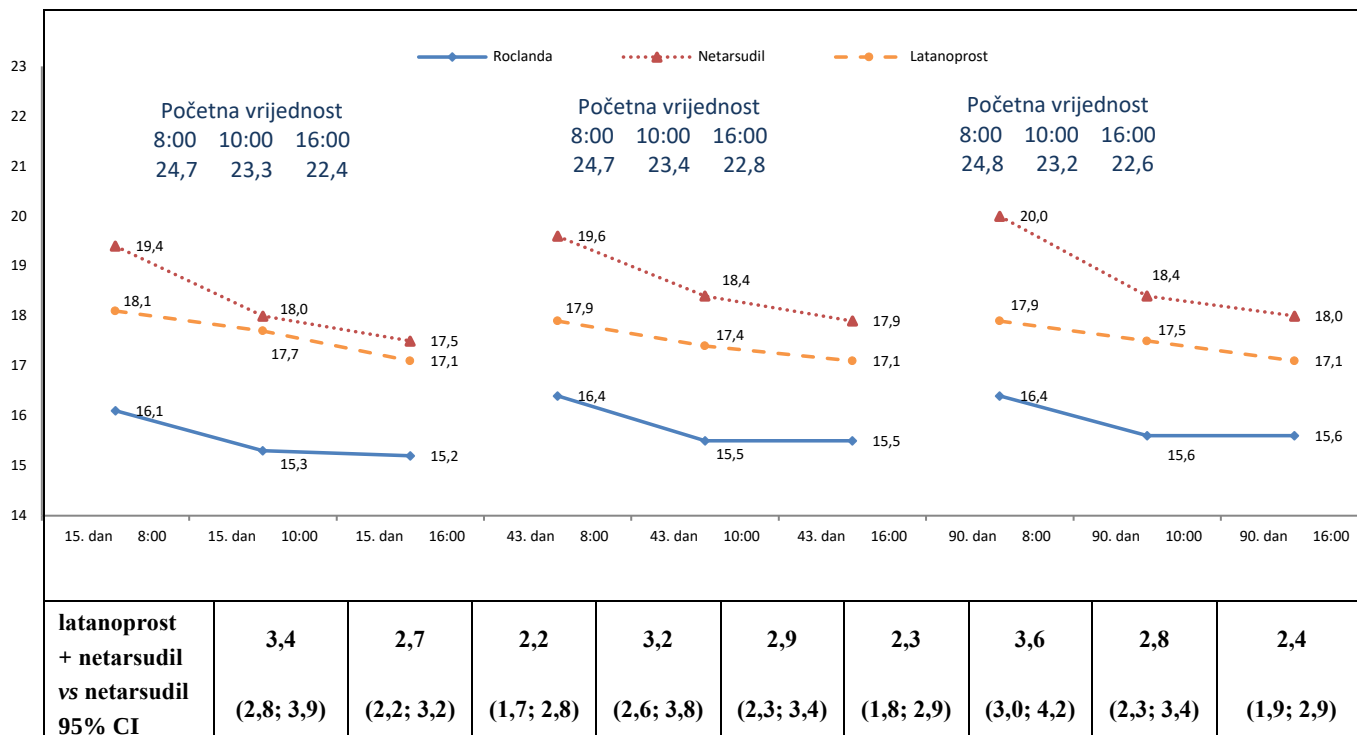
Cilj ispitivanja 301 i 302 bio je pokazati superiornost kombinacije latanoprost + netarsudil kad se primjenjuje jednom dnevno navečer, u odnosu na pojedinačne komponente netarsudil 0,02% jednom dnevno i latanoprost 0,005% jednom dnevno. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je srednja vrijednost intraokularnog tlaka izračunana metodom najmanjih kvadrata u svakoj od 9 vremenskih točaka, mjerenim u 08:00, 10:00 i 16:00 sati 15., 43. i 90. dana. Tijekom 3 mjeseca, prosječni učinak primjene kombinacije latanoprost + netarsudil na sniženje intraokularnog tlaka bio je veći za 1 do 3 mmHg nego uz monoterapiju netarsudilom 0,02% ili latanoprostom 0,005% (slike 1 i 2). U ispitivanju 301 sniženje intraokularnog tlaka se održalo, pokazujući statističku superiornost kombinacije latanoprost + netarsudil tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja. U svim slučajevima, do kraja 3. mjeseca razlike srednjih vrijednosti intraokularnog tlaka izračunane metodom najmanjih kvadrata bile su klinički relevantne i statistički značajne ($p < 0,0001$). Približno 30% ispitanika uključenih u ispitivanja faze 3 imalo je početne vrijednosti intraokularnog tlaka ≥ 27 mmHg (132, 136 i 143 u skupinama liječenim kombinacijom latanoprost + netarsudil, latanoprostom odnosno netarsudilom). U tih je ispitanika kombinacija latanoprost + netarsudil pokazala statistički značajno superiornu djelotvornost za snižavanje intraokularnog tlaka u odnosu na svaku pojedinu komponentu u svim vremenskim točkama. U oba je ispitivanja kombinirani lijek u usporedbi sa samo latanoprostom snizio intraokularni tlak za dodatnih 1,7 mmHg do 3,7 mmHg, a u usporedbi sa samo netarsudilom za dodatnih 3,4 mmHg do 5,9 mmHg.

Slika 1: Ispitivanje 301 - srednja vrijednost povećanog intraokularnog tlaka (mmHg) po terapijskoj skupini i terapijska razlika u srednjoj vrijednosti povećanog intraokularnog tlaka



Srednja vrijednost intraokularnog tlaka izračunana metodom najmanjih kvadrata u svakoj vremenskoj točki dobivena je pomoću analize kovarijance prilagođene za početni intraokularni tlak, a temeljila se na podacima svih randomiziranih ispitanika (238 u skupini liječenoj kombinacijom latanoprost + netarsudil, 244 u skupini liječenoj netarsudilom i 236 u skupini liječenoj latanoprostom).

Slika 2: Ispitivanje 302 - srednja vrijednost povećanog intraokularnog tlaka (mmHg) po terapijskoj skupini i terapijska razlika u srednjoj vrijednosti povećanog intraokularnog tlaka



latanoprost + netarsudil vs latanoprost 95% CI	2,0 (1,5; 2,6)	2,4 (1,9; 2,9)	1,9 (1,3; 2,4)	1,5 (0,9; 2,1)	1,9 (1,3; 2,4)	1,6 (1,0; 2,1)	1,5 (0,9; 2,2)	2,0 (1,4; 2,5)	1,5 (1,0; 2,1)
--	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Srednja vrijednost intraokularnog tlaka izračunana metodom najmanjih kvadrata u svakoj vremenskoj točki dobivena je pomoću analize kovarijance prilagođene za početni intraokularni tlak, a temeljila se na podacima svih randomiziranih ispitanika (245 u skupini liječenoj kombinacijom latanoprost + netarsudil, 255 u skupini liječenoj netarsudilom i 250 u skupini liječenoj latanoprostom).

Približno 67 % ispitanika uključenih u skupine liječene kombinacijom latanoprost + netarsudil u ispitivanjima faze 3 bilo je bijele rase, a 30% ispitanika bilo je crne rase ili su bili Afroamerikanci. Više od polovice bilo je u dobi ≥ 65 godina. Uz iznimku incidencije pojave vrtložaste keratopatije (vidjeti dio 4.8), nije bilo drugih razlika u sigurnosnom profilu između rasa ili dobni skupina.

Ispitivanja 301 i 302 završio je manji postotak ispitanika u skupini koja je liječena kombinacijom latanoprost + netarsudil nego u skupini liječenoj latanoprostom. Stope prekida liječenja zbog štetnih događaja iznosile su u 3. mjesecu 8,7% u objedinjenoj skupini liječenoj kombinacijom latanoprost + netarsudil naspram 7,6% u objedinjenoj skupini liječenoj netarsudilom i 1,0% u objedinjenoj skupini liječenoj latanoprostom. U 12. mjesecu, stope prekida liječenja zbog štetnih događaja u ispitivanju 301 bile su 19,7% u skupini liječenoj kombinacijom latanoprost + netarsudil naspram 21,7% u skupini liječenoj netarsudilom i 1,7% u skupini liječenoj latanoprostom. Većina prekida bila je zbog događaja povezanih s očima. U skupini koja je liječena kombinacijom latanoprost + netarsudil, najčešće zabilježen štetni događaj povezan s prekidom bila je hiperemija konjunktive (7,6% u 12. mjesecu). Većina štetnih događaja povezanih s očima zabilježenih u skupini koja je liječena kombinacijom latanoprost + netarsudil bila je blagog intenziteta.

Ispitivanje 303 bilo je prospektivno, dvostruko maskirano, randomizirano, multicentrično, aktivno kontrolirano ispitivanje u paralelnim skupinama, u trajanju od 6 mjeseci za procjenu sigurnosti i djelotvornosti u snižavanju očnog tlaka kombinacije latanoprost + netarsudil u usporedbi s kombinacijom bimatoprost + timolol u 430 ispitanika s povišenim intraokularnim tlakom. Ispitanici su bili nasumično raspoređeni na planirani režim liječenja fiksnom dozom od jedne kapi kombinacije latanoprost + netarsudil (218 ispitanika) jednom dnevno svaku večer u oba oka ili jedne kapi komparatora, kombinacije bimatoprost + timolol (212 ispitanika) jednom dnevno svaku večer u oba oka tijekom približno 180 dana nakon razdoblja eliminacije.

Primarni ishod djelotvornosti bio je usporedba kombinacije latanoprost + netarsudil s kombinacijom bimatoprost + timolol u pogledu srednje vrijednosti IOT-a u specifičnim vremenskim točkama u 2. tjednu, 6. tjednu i 3. mjesecu. Primarna analiza obavljena je na populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intention to treat*, ITT) s imputacijom Markov Chain Monte Carlo (MCMC) metodom. Ova analiza pokazala je kliničku neinferiornost otopine za oči latanoprost + netarsudil u odnosu na bimatoprost + timolol primijenjene jednom dnevno u ITT populaciji s gornjom granicom 95%-tnog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) oko razlike (latanoprost + netarsudil - bimatoprost + timolol) $\leq 1,5$ mmHg u svih 9 vremenskih točaka i $\leq 1,0$ mmHg u većini (6 od 9) vremenskih točaka od 2. tjedna do 3. mjeseca, zadovoljavajući kriterije za uspjeh. Prag za kliničku neinferiornost kombinacije latanoprost + netarsudil jednom dnevno u odnosu na kombinaciju bimatoprost + timolol jednom dnevno (razlika između skupina $\leq 1,5$ mmHg) postignut je u populaciji koja je završila ispitivanje prema planu ispitivanja (engl. *per protocol*, PP) u 8 od 9 vremenskih točaka (08:00, 10:00 i 16:00) u 2. tjednu, do 3. mjeseca pomoću MCMC metode. No klinička neinferiornost nije bila općenito zadovoljena jer je u vremenskoj točki u 6. tjednu u 08:00 gornja granica 95%-tnog CI-a bila 1,55. Općenito, postojala je slična srednja vrijednost sniženja IOT-a tijekom dana od približno 9,5 mmHg u obje skupine, liječene kombinacijom latanoprost + netarsudil i kombinacijom bimatoprost + timolol.

Ukupna stopa prekida ispitivanog liječenja zbog štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (engl. *treatment emergent adverse events*, TEAE) bila je 11,2%. Više ispitanika iz skupine liječene kombinacijom latanoprost + netarsudil jednom dnevno prekinulo je ispitivanje zbog TEAE-a (20,2%) u usporedbi sa skupinom liječenom kombinacijom bimatoprost + timolol jednom dnevno (1,9%), a većina TEAE-ova koji su doveli do prekida bili su očni TEAE-ovi. Nisu zabilježeni ozbiljni

štetni događaji povezani s liječenjem ni u jednoj terapijskoj skupini, a sigurnosni profil u skladu je s poznatim profilom za kombinaciju latanoprost + netarsudil i/ili latanoprost ili netarsudil pojedinačno.

Djelotvornost i sigurnost kombinacije latanoprost + netarsudil u ispitanika s narušenim epitelom rožnice ili istodobno postojećim patološkim stanjima oka, npr. pseudo-eksfolijacijom i sindromom disperzije pigmenta, nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Roclanda u svim podskupinama pedijatrijske populacije za smanjenje povišenog intraokularnog tlaka u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili okularnom hipertenzijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Sistemska izloženost netarsudilu i njegovom aktivnom metabolitu, AR-13503, procijenjena je u 18 zdravih ispitanika nakon topikalne okularne primjene netarsudila u dozi od 200 µg/ml jednom dnevno (jedna kap ujutro u svako oko) tijekom 8 dana. Nije bilo mjerljivih koncentracija netarsudila u plazmi (niža granica kvantifikacije (LLOQ) 0,100 ng/ml) nakon primjene doze 1. dana i 8 dana. Koncentracija od 0,11 ng/ml aktivnog metabolita u plazmi opažena je samo jednom u jednog ispitanika 8. dana 8 sati nakon primjene doze.

Latanoprost (molekulska masa 432,58) predlijeak u obliku izopropilnog estera, sam je po sebi neaktivan, ali poslije hidrolize u kiselinu latanoprost postaje biološki aktivan. Predlijeak se dobro apsorbira kroz rožnicu i sva količina djelatne tvari koja uđe u očnu vodicu hidrolizira se tijekom prolaska kroz rožnicu. Ispitivanja provedena u ljudi pokazuju da se vršna koncentracija u očnoj vodici postiže otprilike dva sata nakon topikalne primjene. Nakon topikalne primjene u majmuna, latanoprost se raspodjeljuje prvenstveno u prednji segment oka, u konjunktive i vjeđe. U stražnji segment oka dospijeva samo mala količina latanoprost.

Biotransformacija

Nakon topikalne okularne primjene, esterase u oku metaboliziraju netarsudil u aktivni metabolit, AR-13503.

Zapravo nema metabolizma kiseline latanoprost u oku. Glavni metabolizam događa se u jetri. Poluvijek u plazmi iznosi u ljudi 17 minuta. U ispitivanjima na životinjama pokazalo se da glavni metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor, nemaju nikakvu ili imaju vrlo slabu biološku aktivnost i izlučuju se prvenstveno u urin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Netarsudil

Neklinički podaci dobiveni za netarsudil ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i razvojne toksičnosti. U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Intravenska primjena netarsudila u skotnih ženki štakora i kunića tijekom organogeneze nije imala negativne embriofetalne učinke pri klinički relevantnoj sistemske izloženosti. U skotnih ženki štakora, primjena doze od 0,1 mg/kg na dan nije imala štetne maternalne ili embriofetalne učinke, a povećani postimplantacijski gubitak i smanjeno fetalno preživljenje zabilježeno je pri dozi od

0,3 mg/kg na dan i višoj. U skotnih ženki kunića, primjena doze od 3 mg/kg na dan nije imala štetne maternalne ili embriofetalne učinke, a povećani postimplantacijski gubitak i smanjenje težine fetusa zabilježeno je pri dozi od 5 mg/kg na dan.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama kojima bi se procijenio kancerogeni potencijal netarsudila.

Netarsudil nije pokazao mutagenost u testu bakterijske mutacije, testu mišjeg limfoma ili u mikronukleusnom testu u štakora.

U modificiranom *in vitro* testu fototoksičnosti 3T3 NRU, u kojemu je valna duljina produljena tako da uključuje svjetlo iz UVB područja, ustanovljeno je da bi netarsudil i njegov aktivni metabolit AR-13503 mogli imati fototoksični potencijal.

Latanoprost

Očna i sistemska toksičnost latanoprostia ispitivane su u nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se većinom dobro podnosi, uz granicu sigurnosti između kliničke doze za primjenu u oko i sistemske toksičnosti od najmanje 1000 puta. Pokazalo se da visoke doze latanoprostia, približno 100 puta veće od kliničke doze po kg tjelesne težine, intravenski primijenjene majmunima koji nisu bili anestezirani, povećavaju brzinu disanja što vjerojatno odražava kratkotrajnu bronhokonstrikciju. U ispitivanjima na životinjama nije ustanovljeno da latanoprost ima svojstva senzitivacije.

U oku kunića ili majmuna nisu utvrđeni toksični učinci pri dozama od 100 µg po oku na dan (klinička je doza približno 1,5 µg po oku na dan). Međutim, u majmuna se pokazalo da latanoprost inducira pojačanu pigmentaciju šarenice. Čini se da je mehanizam pojačane pigmentacije potaknuta proizvodnja melanina u melanocitima šarenice, bez opaženih proliferativnih promjena. Promjena boje šarenice može biti trajna.

U ispitivanjima kronične očne toksičnosti pokazalo se također da primjena latanoprostia u dozi od 6 µg u oko na dan inducira povećanje palpebralne fisure. Učinak je reverzibilan i događa se pri dozama višim od kliničke razine doze. Ovaj učinak nije opažen u ljudi.

Latanoprost je pokazao negativne rezultate u testu reverzne mutacije u bakterija, genske mutacije u mišjem limfomu ili u mikronukleusnom testu u miševa. Kromosomske aberacije zabilježene su *in vitro* u ispitivanjima s ljudskim limfocitima. Slični učinci zabilježeni su uz prostaglandin F_{2α}, prirodni prostaglandin, što pokazuje da je to učinak skupine.

U dodatnim ispitivanjima mutagenosti *in vitro/in vivo* testom neplanirane sinteze DNA u štakora, dobiveni su negativni rezultati što pokazuje da latanoprost nema mutageni potencijal. Rezultati ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora bili su negativni.

U ispitivanjima na životinjama nije ustanovljeno da latanoprost utječe na plodnost u mužjaka i ženki. U ispitivanjima embriotoksičnosti u štakora, pri intravenskoj primjeni latanoprostia u dozama od 5, 50 i 250 µg/kg na dan, nije utvrđena embriotoksičnost. Međutim, latanoprost je u dozama od 5 µg/kg na dan i višim inducirao embriofetalne učinke u kunića.

Doza od 5 µg/kg na dan (približno 100 puta veća od doze u kliničkoj primjeni) prouzročila je značajnu embriofetalnu toksičnost obilježenu povećanom incidencijom kasne resorpcije i pobačaja i smanjenom fetalnom težinom.

Teratogeni potencijal nije utvrđen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev klorid
manitol
boratna kiselina
natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Otvorena bočica: 4 tjedna nakon prvog otvaranja bočice. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek Roclanda isporučuje se u prozirnoj bijeloj bočici od polietilena niske gustoće (2,5 ml otopine u spremniku od 4 ml), s neprozirnim bijelim nastavkom za kapanje od polietilena niske gustoće i neprozirnim bijelim navojnim zatvaračem od polipropilena s evidencijom otvaranja.

Kutija sadrži 1 ili 3 bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1502/001
EU/1/20/1502/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 7. siječnja 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Santen Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Roclanda 50 mikrograma/ml + 200 mikrograma/ml kapi za oko, otopina
latanoprost + netarsudil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma latanoprost i 200 mikrograma netarsudila (u obliku netarsudilmesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Benzalkonijev klorid, boratna kiselina, manitol, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapi za oko, otopina

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za oko.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja. Nakon otvaranja ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Datum otvaranja:

Datum otvaranja (1): _____

Datum otvaranja (2): _____

Datum otvaranja (3): _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1502/001
EU/1/20/1502/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Roclanda

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Roclanda 50 µg/ml + 200 µg/ml kapi za oko, otopina
latanoprost + netarsudil
Za oko

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Roclanda 50 mikrograma/ml + 200 mikrograma/ml kapi za oko, otopina latanoprost + netarsudil

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Roclanda i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Roclanda
3. Kako primjenjivati lijek Roclanda
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Roclanda
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Roclanda i za što se koristi

Roclanda sadrži djelatne tvari latanoprost i netarsudil. Latanoprost pripada skupini lijekova poznatih kao analozi prostaglandina. Netarsudil pripada skupini lijekova koji se nazivaju „inhibitori Rho kinaze“. Njihovim različitim djelovanjem smanjuje se količina tekućine, a to snižava tlak u oku.

Roclanda se upotrebljava za snižavanje tlaka u oku u odraslih koji imaju bolest oka koja se zove glaukom ili koji imaju povišen očni tlak. Ako je očni tlak previsok, može doći do oštećenja vida.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Roclanda

Nemojte primjenjivati lijek Roclanda

- ako ste alergični na latanoprost ili netarsudil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što primijenite lijek Roclanda ako mislite da se nešto od sljedećeg odnosi na Vas:

- ako imate suhe oči
- ako imate tešku astmu ili astmu koja nije dobro kontrolirana
- ako ste imali ili sada imate virusnu infekciju oka prouzročenu virusom herpes simpleks.

Nemojte primijeniti lijek Roclanda češće od jednom dnevno, jer to može povećati broj nuspojava.

Obavijestite svog liječnika ako Vam se smanji vid ili javi bol u oku tijekom liječenja ovim lijekom. Razlog tome može biti jedna vrsta oticanja prozirnog vanskog sloja oka (retikularni edem epitela rožnice). Taj učinak zabilježen je nakon primjene ovog lijeka u oko bolesnika s određenim

čimbenicima rizika, uključujući prethodnu operaciju oka. Obično dođe do poboljšanja nakon prestanka primjene lijeka.

Djeca i adolescenti

Lijek Roclanda ne smije se primjenjivati u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina jer nije poznato je li njegova primjena sigurna ili djelotvorna u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Roclanda

Može doći do međudjelovanja lijeka Roclanda i drugih lijekova. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove koji sadrže neki drugi analog prostaglandina kao što je latanoprost.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte primjenjivati lijek Roclanda ako ste trudni.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možda će Vam vid biti zamagljen ili promijenjen neposredno nakon primjene lijeka Roclanda. Nemojte upravljati vozilima i strojevima sve dok Vam se vid ne razbistri.

Roclanda sadrži benzalkonijev klorid

Ovaj lijek sadrži benzalkonijev klorid, a meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid što može promijeniti njihovu boju. Prije primjene lijeka morate ukloniti kontaktne leće i pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća.

Benzalkonijev klorid može također uzrokovati nadražaj oka, osobito ako imate suhe oči ili poremećaje rožnice (prozirni sloj prednjeg dijela oka). U slučaju neuobičajenog osjećaja u oku, bockanja ili bola u oku nakon primjene ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

3. Kako primjenjivati lijek Roclanda

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Lijek Roclanda se smije primjenjivati samo u oko (okularna primjena).

Preporučena je doza jedna kap u oboljelo oko jednom dnevno, navečer. Lijek primjenjujte svaki dan u otprilike isto vrijeme. Nemojte ga primijeniti više od jednom dnevno.

Kako se primjenjuje



- Prije početka operite ruke.
- Kada otvarate ili zatvarate bočicu, vrh kapaljke nemojte dodirivati prstima. To bi moglo inficirati kapi.

- Odvrnite zatvarač bočice i položite ga bočno na čistu površinu. Držite bočicu pazeći da vrh ništa ne dotakne.
- Držite bočicu prema dolje između palca i ostalih prstiju.
- Nagnite glavu prema nazad.
- Povucite donju vjeđu prema dolje čistim prstom kako biste oblikovali „džepić“ između vjeđe i oka. Ondje će ići kap.
- Vrh kapaljke približite oku. Ako će vam biti lakše, učinite to pred zrcalom.
- Nemojte vrhom kapaljke dodirivati oko, vjeđu, okolni dio ili druge površine. To bi moglo inficirati kapi.
- Lagano pritisnite bočicu kako biste pustili jednu kap lijeka Roclanda u oko.
- Svaki put ukapajte samo jednu kap u oko. Ako kap promaši oko, pokušajte ponovno.
- Pritisnite prstom kut oka uz nos. Držite tako 1 minutu, pri čemu i oko treba biti zatvoreno.
- **Ako morate lijek primijeniti u oba oka**, ponovite korake za drugo oko dok je bočica otvorena.
- Vratite zatvarač na bočicu i zatvorite je.
- Stavite bočicu natrag u kutiju kako biste kapi zaštitili od svjetla do ponovne upotrebe.

Ako primjenjujete još neke kapi za oči, pričekajte najmanje pet minuta nakon njihove primjene i zatim primijenite lijek Roclanda. Ako upotrebljavate masti za oko, trebate ih primijeniti posljednje.

Ako primijenite više lijeka Roclanda nego što ste trebali

Ispirite oko toplom vodom. Nemojte primijeniti više kapi sve dok nije vrijeme za sljedeću redovitu dozu.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Roclanda

Nastavite sa sljedećom dozom po planu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Nemojte u oboljelo oko (oči) primijeniti više od jedne kapi jednom dnevno.

Ako prestanete primjenjivati lijek Roclanda

Nemojte prestati primjenjivati lijek Roclanda bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Ako prestanete primjenjivati lijek Roclanda, očni tlak neće biti reguliran što može dovesti do gubitka vida.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Uz lijek Roclanda i druge lijekove koji sadrže samo latanoprost i samo netarsudil primijećene su sljedeće nuspojave:

- **Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)**
 - *učinci u oku:*
 - crvenilo oka; sitan talog na prednjem dijelu oka i bol na mjestu gdje su primijenjene kapi; postupno povećanje količine smeđeg pigmenta u obojenom dijelu oka (šarenica) što dovodi do promjene boje oka; postupno pojačavanje boje (tamnjenje), dulje, deblje i brojnije trepavice
- **Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)**
 - *učinci u oku:*
 - infekcija ili upala oka; suhoća oka ili male rupe u filmu tekućine na površini oka; iscjedak iz oka; svrbež vjeđe; zamagljenje oka i neznatno pogoršanje vida; bol u oku; osjećaj pijeska ili drugog stranog tijela u oku; potpuno crvenilo oka nedugo nakon ukapavanja; crvenilo oka u obliku mrlja ili u tragovima; konjunktivitis (upala oka ili istaknute krvne žile u oku) prouzročen alergijskom reakcijom; suzne oči; oticanje oko oka; ljuskava koža vjeđa; zamagljen vid

- *opće nuspojave*
 - crvenilo ili svrbež kože na licu
- **Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)**
 - *učinci u oku:*
 - povećan tlak tekućine u oku; upala obojenog dijela oka (šarenice); izbočena šarenica; povećanje nabora spojnice oka iznad ruba donje vjeđe; sljepoća; zamagljen vid, dvoslike ili aureole oko izvora svjetlosti; začepljen suzni kanal; male obojene točke na površini oka; suhoća oka uzrokovana upalom žlijezda u vjeđi; alergija oka; staklaste oči; umor; utrnulost ili žarenje u oku; neprirodno izvrtnje unutarnjeg dijela donje vjeđe prema van; ispadanje trepavica; bolest oka povezana sa šećernom bolešću; povećana osjetljivost na svjetlo; promjena boje kože vjeđa
 - *nuspojave na drugim dijelovima tijela:*
 - začepljen nos; krvarenje iz nosa; nelagoda i bol u nosu; glavobolja; omaglica; osjećaj slabosti (mučnina, povraćanje); crvenilo ili svrbež kože; suha koža; zadebljanje kože; bol ili grčevi ili slabost mišića; bol u zglobovima; bol u čeljusti; prištići na koži; upala hrskavice; bol u prsnom košu (angina pectoris); osjećaj srčanih otkucaja (palpitacije); astma; nedostatak zraka (dispneja)
- **Rijetko (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)**
 - *učinci u oku:*
 - oticanje ili ogrebotina koja je oštetila površinu oka; oticanje područja oko oka (periorbitalni edem); rast trepavica u krivom smjeru ili dodatni red trepavica; ožiljak na površini oka, površina ispunjena tekućinom unutar obojenog dijela oka (cista šarenice); reakcije na koži vjeđa; tamnjenje kože vjeđa; virusna infekcija oka prouzročena virusom herpes simpleks (HSV)
 - *nuspojave na drugim dijelovima tijela*
 - pogoršanje astme, jaki svrbež kože
- **Vrlo rijetko (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba)**
 - *učinci u oku:*
 - oko izgleda utisnuto (produbljena očna brazda)
 - *nuspojave na drugim dijelovima tijela*
 - pogoršanje angine pectoris u bolesnika koji imaju srčanu bolest
- **Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**
 - *učinci u oku:*
 - oticanje prozirnog vanjskog sloja oka (retikularni edem epitela rožnice)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Roclanda

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorena bočica: čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Nakon otvaranja bočice: ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Bočicu bacite 4 tjedna nakon prvog otvaranja kako bi se spriječila infekcija te upotrijebite novu bočicu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Roclanda sadrži

- Djelatne tvari su latanoprost i netarsudil. Jedan ml otopine sadrži 50 mikrograma latanopropa i 200 mikrograma netarsudila (u obliku netarsudilmesilata).
- Druge pomoćne tvari su benzalkonijev klorid (vidjeti dio 2. pod naslovom „Roclanda sadrži benzalkonijev klorid“), manitol, boratnu kiselinu, natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti) i vodu za injekcije.

Kako Roclanda izgleda i sadržaj pakiranja

Roclanda kapi za oko bistra je otopina u plastičnoj bočici. Jedna bočica sadrži 2,5 ml lijeka, a svako pakiranje sadrži 1 ili 3 bočice s navojnim zatvaračem. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Santen Oy
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finska

Proizvođač

Santen Oy
Kelloportinkatu 1, 33100 Tampere, Finska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Santen Oy
Tél/Tel: +32 (0) 24019172

Lietuva

Santen Oy
Tel: +370 37 366628

България

Santen Oy
Тел.: +359 (0) 888 755 393

Luxembourg/Luxemburg

Santen Oy
Tél/Tel: +352 (0) 27862006

Česká republika

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Magyarország

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Danmark

Santen Oy
Tlf: +45 898 713 3545 898 713 35

Malta

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Deutschland

Santen GmbH
Tel: +49 (0) 3030809610

Nederland

Santen Oy
Tel: +31 (0) 207139206

Eesti

Santen Oy
Tel: +372 5067559

Norge

Santen Oy
Tlf: +47 21939612

Ελλάδα

Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Österreich

Santen Oy
Tel: +43 (0) 720116199

España

Santen Pharmaceutical Spain S.L.
Tel: +34 914 142 485

France

Santen S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 70 75 26 84

Hrvatska

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Ireland

Santen Oy
Tel: +353 (0) 16950008

Ísland

Santen Oy
Sími: +358 (0) 3 284 8111

Italia

Santen Italy S.r.l.
Tel: +39 0236009983

Κύπρος

Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Latvija

Santen Oy
Tel: +371 677 917 80

Polska

Santen Oy
Tel.: +48(0) 221042096

Portugal

Santen Oy
Tel: +351 308 805 912

România

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenija

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenská republika

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Suomi/Finland

Santen Oy
Puh/Tel: +358 (0) 974790211

Sverige

Santen Oy
Tel: +46 (0) 850598833

United Kingdom (Northern Ireland)

Santen Oy
Tel: +353 (0) 1695000
(UK Tel: +44 (0) 345 075 4863)

Ova je uputa zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za latanoprost/netarsudil, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz literature i spontanijih prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost i povlačenje nuspojava nakon prekida primjene lijeka (pozitivan *dechallenge*), te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između latanoprost/netarsudila i retikularnog edema epitela rožnice u najmanju ruku razumna mogućnost. PRAC je stoga zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže latanoprost/netarsudil treba izmijeniti u skladu s tim.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za latanoprost/netarsudil, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) latanoprost/netarsudil nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.